

УДК 618.19-006-07-08

А.В. Хоменко

## СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ БІЛАТЕРАЛЬНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Дніпропетровський обласний клінічний онкологічний диспансер

**Ключові слова:** первинно-множинний рак молочної залози, синхронний рак молочної залози, білатеральний рак молочної залози, критерії діагностування

**Key words:** primary-multiple mammary gland cancer, synchronous mammary gland cancer, bilateral mammary gland cancer, diagnostic criteria

**Резюме.** В последнее время отмечается увеличение количества женщин со злокачественными новообразованиями обеих молочных желез, при этом процесс может быть как синхронным (одномоментным), так и асинхронным (с разницей во времени при развитии новообразований). Первично множественные злокачественные опухоли представляют собой исключительно сложную и актуальную проблему клинической онкологии, вызывающую затруднения как при проведении дифференциально-диагностических исследований, так и при выборе стратегии лечения и спектра лечебных мероприятий. В статье представлен современный взгляд на проблему первично-множественного синхронного рака молочной железы, а также изложены подходы к своевременной диагностике и лечению данной патологии.

**Summary.** An increasing number of women with malignant tumors of both mammary glands is noted last time. Therewith a process may be both synchronous (one-stage) and asynchronous (with difference in time in cancer development). Primary-multiple tumors present exceptionally complicated and topical problem in clinical oncology, causing difficulties both in differential diagnostics and in choice of treatment strategy and spectrum of treatment measures. This article presents a modern view on a problem of primary-multiple breast cancer and approaches to its timely diagnostics and treatment.

Рак молочної залози (РМЗ) посідає провідне місце в структурі онкологічної захворюваності у жінок (його розповсюдженість серед пухлинних захворювань серед жінок становить у середньому 26%), а частота РМЗ поступово зростає та має тенденції до змолодшення.

Захворюваність на РМЗ в Україні в середині 90-х років минулого століття складала 48,8 на 100 тис. населення, тоді як в 2005 р. цей показник збільшився до 58,8 на 100 тис. населення. За даними національного канцер-реєстру, в Україні у 2005р. у структурі захворюваності злоякісними новоутвореннями серед жінок онкопатологія молочної залози впевнено зайняла перше місце і становила 18,9%.

За останніми даними, поряд зі збільшенням кількості хворих на односторонній рак молочної залози, спостерігається зростання частоти первинно-множинних пухлин з ураженням обох молочних залоз – білатеральних раків молочної залози (БРМЗ) [12].

Згідно з терміном розвитку пухлин у залозах білатеральний рак може бути синхронним (пухлини в обох молочних залозах виявляються одночасно) та метакронним (пухлина в іншій молочної залозі виявляється через деякий проміжок часу). Пухлини, які виявлені через 1-2

роки після лікування первинної пухлини, є фактично синхронними, але не діагностованими в період первинного лікування [23].

Встановлення та діагностування двосторонніх синхронних раків молочних залоз залежить від методу обстеження – так, при пальпації БРМЗ в онкологічній практиці виявляються досить рідко (не більш ніж в 0,65% хворих), тоді як при мамографії частота реєстрації синхронного контрлатерального раку молочної залози зростає до 3-4% випадків. При цілеспрямованому комплексному пошуку таких уражень, проведеному з обов'язковими рентгенологічним та сонологічним обстеженнями обох молочних залоз і трепан-біопсією підозрілої ділянки, частота синхронних змін в обох молочних залозах досягає 7,5-12,5%. [15, 22].

Серед первинно-множинних злоякісних новоутворень молочних залоз найчастіше виявляються метакронні пухлини (синхронні двосторонні пухлини молочних залоз діагностуються значно рідше).

Як відомо, найбільш частою нозологічною формою первинно-множинних злоякісних новоутворень у жінок прийнято вважати білатеральний рак обох молочних залоз (БРМЗ), питома вага якого становить 39,9 % від усіх випадків

поліорганних неоплазій з ураженням молочної залози [24].

Проте, як справедливо вважають багато авторів, незважаючи на те, що білатеральний рак молочної залози є найчастішим різновидом первинно-множинних пухлин і становить значну частину від загальної кількості випадків РМЗ, знання про БРМЗ є неповними і, певною мірою, досить суперечливими - зокрема, навіть відносно клінічних критеріїв БРМЗ спостерігаються деякі розбіжності. Метахронні БРМЗ ускладнюють проблему, тому що підтвердження первинно-множинного ураження молочних залоз та контрлатерального метастазування має дискусійний характер. Найбільш часто зустрічаються посилання на роботу А.М. Chaudary et al. (1984), у якій автори пропонують вважати злоякісний процес первинно-множинним за наявності наступних умов: 1) білатеральні злоякісні ураження належать до різних гістологічних форм; 2) наступна пухлина має більший ступінь диференціювання, ніж первинне новоутворення; 3) у наступній пухлині відзначається *in situ* компонент; 4) не виявляються метастази в інших органах і тканинах.

Деякі автори пропонують дещо змінити критерії діагностування БРМЗ, запропоновані М.А. Chaudary et al. (1984), тобто при збігу гістологічного типу, ступеня диференціювання й відсутності *in situ* компонента в контрлатеральній пухлині за БРМЗ можуть прийматися ті білатеральні ураження, при яких відсутні віддалені метастази, у той час як наявність залучених лімфатичних вузлів не виключає первинно-множинного ураження.

На відміну від метастазу, дійсно первинний БРМЗ завжди локалізується та прогресує у паренхімі молочної залози (а не в жировій клітковині), частіше розташовується в зовнішніх квадрантах органу, супроводжується перипухлинною лімфоплазмоцитарною інфільтрацією та може мати мультицентричний ріст [23].

Недостатній рівень клініко-лабораторних обстежень та об'єктивні труднощі диференціальної діагностики можуть приводити до того, що внутрішньошкірне поширення пухлини у вигляді інвазії пухлинними клітинами периневральних просторів, а також емболізація лімфатичних і кровоносних судин може виявлятися у 80% хворих із метастазами в протилежній молочній залозі [11, 23]. На цій підставі деякі автори до ознак первинності пухлинного вузла в протилежній молочній залозі відносять відсутність внутрішньоорганної дисемінації первинної пухлини [11, 16]. Проте слід відмітити, що наявність

дисемінації першої пухлини не виключає незалежно виниклого метахронного рака у протилежній молочній залозі.

Таким чином, відсутність дисемінації, особливо через 2-3 роки після лікування, є одним із найбільш достовірних критеріїв первинності при білатеральних пухлинах [21, 28, 33]. У той же час відсутність або наявність дисемінації не можна розглядати без взаємозв'язку зі строком, через який з'являється метахронна пухлина. Оцінка цього терміну необхідна в диференційній діагностиці між первинними й метастатичними пухлинами.

Умовний часовий інтервал між появою першої й другої пухлин є одним із критеріїв, що дозволяють віднести первинно-множинні пухлини до групи метахронних. Деякі автори клінічними доказами метахронного розвитку раку, що відрізняє його від метастатичної пухлини, вважають не менш ніж дванадцятимісячний термін появи другої пухлини після мастектомії [8]. Більшість авторів схиляються до 2-річного періоду між виникненням пухлин у протилежних молочних залозах, тобто це питання не є остаточно вирішеним. Більше того, ряд авторів [5, 33], що вивчають синхронні БРМЗ, до них відносять новоутворення, які виникають з інтервалом до трьох років. Р.Е.Кавецький [8] припускав, що цей період повинен тривати не менше 5-6 років, а саме бути достатнім для розвитку другої пухлини.

У ряді публікацій наводяться відомості про те, що ризик появи раку в другій молочній залозі у хворих із монолатеральним раком в 3-21 рази вищий у порівнянні із загальною популяцією і пов'язаний з віком хворих [18, 32]. Ряд дослідників вказують на те, що середній вік хворих на білатеральний метахронний рак молочних залоз у момент першої операції дорівнює 45-55 років, тобто на 7 років менше, ніж у групі хворих із монолатеральним раком молочної залози [7].

У цілому слід зазначити, що умовний часовий інтервал між появою першої та другої пухлини є одним із критеріїв у визначенні первинно-множинної пухлини в групу синхронних або метахронних [1, 7].

У зв'язку з тим, що метастатичний потенціал інфільтративних пухлин значно перевищує частоту метастазування (як регіонального, так і віддаленого), до критеріїв первинності білатерального раку відносять вузловий тип росту пухлини [11, 23]. Вищевказане підтверджується даними, наведеними В.Ф.Семіглазовим із співавт. [22, 23]. Авторами описані вузлові або змішані форми раку у 98,3% хворих із первинно-

множинними новоутвореннями, тоді як інфільтративна анатомічна форма представлена лише у 1,7% хворих із білатеральним процесом. Таким чином, вузлова форма раку молочної залози може служити критерієм первинності білатеральних уражень цього органу. У той же час інфільтративна форма пухлини в першій молочній залозі при метакронному раку підвищує ймовірність метастатичного походження пухлини в протилежній молочній залозі.

Також одним із критеріїв первинності пухлини в молочній залозі є локалізація первинної пухлини в зовнішніх квадрантах, тоді як при локалізації її в медіальних квадрантах є найбільша ймовірність метастазування первинної пухлини в протилежну молочну залозу [2, 17, 20, 20]. Пов'язане це з тим, що основною зоною регіонального метастазування при розташуванні пухлини в зовнішніх квадрантах молочної залози є пахвинні, підключичні та надключичні лімфатичні вузли [18, 30, 37].

Таким чином, до критеріїв первинності метакронного раку молочної залози з певною часткою вірогідності можна віднести різну морфологічну структуру пухлин, відсутність ознак дисемінації первинного раку молочної залози в поєднанні з терміном, що минув після виявлення та лікування первинного новоутворення, а також відсутність регіональних метастазів при лікуванні первинної пухлини.

У наш час абсолютна більшість авторів схиляється до думки, що лікування раку молочної залози повинне бути комбінованим і комплексним [1, 33, 35, 36], при цьому тактику лікування необхідно планувати з урахуванням віку, стану репродуктивної функції, стадії захворювання, гістоструктури пухлини, патогенетичної форми, супутньої патології, гормонального й імунного статусу тощо.

Таким чином, незалежно від сполучення й комбінації використовуваних методів лікування безперечною є провідна думка: проведення лише оперативного втручання або застосування будь-якого іншого методу (променева, хіміо-гормональна терапія) ізольовано не може бути визнане адекватним і повноцінним лікуванням.

Як правило, лікування хворих із первинною множинністю злоякісних пухлин здійснюється відповідно до загальних принципів [3]. При цьому план проведеної терапії виробляється індивідуально (залежно від характеру уражень, стадії захворювання, місцевого поширення процесу, наявності регіональних і віддалених метастазів, віку, стану оваріально-менструальної функції, загального стану й супутніх захво-

рювань [4]). У цьому зв'язку обстеження цієї категорії хворих повинне сформувати чітке уявлення про біологічні й анатомічні властивості пухлини (розмір, локалізація, тип і темп росту, гістологічна форма, ступінь злоякісності та стан регіональних лімфатичних вузлів, рівень рецепторів до естрогену та прогестерону) і особливості організму.

При хірургічному лікуванні синхронного раку молочних залоз використовують як метод одночасної двосторонньої мастектомії, так і послідовне видалення пухлини з інтервалом між першим і другим втручанням до 3-х місяців [13, 21]. Однак переваги симультанного або послідовного хірургічного лікування хворих із синхронним БРМЗ дотепер не визначені. Проте дослідження окремих авторів доводять доцільність проведення симультанного хірургічного видалення обох синхронних пухлин у хворих із БРМЗ.

Як відзначає В.М. Соркін [24, 25], при відсутності значущих клінічних розходжень між одночасно й послідовно оперованими пацієнтками відзначається явна тенденція до покращення віддалених результатів при симультанному хірургічному видаленні білатеральних пухлин, і причину цього автори вбачають у самій методиці одночасного або відстроченого хірургічного втручання. Посилаючись на дослідження Chang J.C. [30], автори вважають, що в найближчі години після радикальної мастектомії у сироватці крові хворих підвищується пул циркулюючих злоякісних клітин, що сприяє віддаленому метастазуванню пухлини. Це диктує необхідність проведення загальнорезорбтивного протипухлинного впливу (хіміотерапії) на організм пацієнтки у максимально стислий термін після операції з метою знищення можливих метастатичних фокусів. Після симультанних двосторонніх мастектомій середній строк від операції до початку ад'ювантної хіміотерапії становить 1-2 тижні, тоді як при послідовній методиці видалення цей строк значно подовжується й становить у середньому 10-11 тижнів. Більше того, при відстроченому виконанні другої радикальної мастектомії в організмі пацієнтки може відбуватися повторний "викид" пухлинних клітин, навіть у більшій кількості, що в остаточному підсумку вірогідно підвищує ймовірність віддаленого метастазування рака і значно впливає на показники виживаності. Таким чином, відстрочене хірургічне видалення другої пухлини спричиняє повторну дисемінацію злоякісних клітин пухлини при хірургічному втручанні, а також втрату часу, необхідного для

початку ад'ювантної системної протипухлинної хіміотерапії.

Променева терапія - один з основних компонентів у лікуванні раку молочної залози. Існують різні принципи її використання, і результати лікування також оцінюються по-різному. Більшість авторів [8, 31,] підкреслюють, що основним критерієм в оцінці ефективності променевого лікування є ступінь руйнування пухлини. Останній залежить від значення разової та сумарної доз. Використання променевої терапії при РМЗ показано у вигляді передопераційного опромінення, післяопераційного опромінення, при рецидивах і метастазах РМЖ, як етап комбінованого й комплексного лікування, як самостійний метод консервативного лікування [9, 29, 34].

При розробці тактики лікування первинно-множинного раку молочних залоз варто враховувати, що хірургічне втручання та променева терапія самі по собі не є вирішальними щодо питання про радикальність лікування. Тому поряд із цими методами необхідно використати комплекс загального впливу на організм (гормоно-, хіміо- і імунотерапія).

Відомо, що більшість пухлин молочної залози є гормонозалежними, тобто в присутності естрогенів пухлини ростуть швидше, ніж без них (втім, це тільки один із механізмів пухлинного росту та прогресії), причому навіть за умов перебування пацієнтки в менопаузі секреція естрогенів може підтримуватися наднирниками. Гормонотерапія розглядається як додатковий метод лікування раку молочної залози [25, 26, 27]. Для ефективного проведення гормонотерапії необхідна коректна оцінка ендокринного статусу (визначення рівня рецепторів до естрогену, прогестерону та HER-2/neu) [25]. На підставі цих

даних визначаються показання до призначення антиестрогенових препаратів, двосторонньої оваріоектомії або променевої абляції яєчників, а також до таргетної терапії із застосуванням гуманізованих моноклональних протипухлинних антитіл (герцептин, авастин тощо).

За останнє десятиріччя в Донецькому обласному протипухлинному центрі розроблені модифіковані методи селективної внутрішньо-артеріальної поліхіміотерапії в комплексному лікуванні РМЗ, що дозволило отримати вагомий позитивний внесок у схему ведення пацієнток [19]. Захищені патентами та пройшли клінічну апробацію способи хірургічних доступів до кровопостачаючих молочної залози та регіональні лімфатичні вузли артерій [13, 14]. Внутрішньоартеріальну ПХТ при білатеральному РМЗ здійснюють шляхом катетеризації внутрішньої грудної артерії через верхні епігастральні артерії з обох боків. Внутрішньоартеріальною хіміотерапією (ХТ) досягають такого ефективного впливу на клітини пухлини, що призводить до вираженої регресії пухлини та дозволяє нівелювати недолік системної терапії (занадто мала концентрація препарату в органі-мішені). Внутрішньоартеріальна ХТ у більшості випадків дозволяє перевести інооперабельні пухлини в резектабельні і, наприкінці, покращити результати лікування даної патології.

Первинно-множинні злоякісні пухлини є виключно складною та актуальною проблемою клінічної онкології, що викликає труднощі як при проведенні диференціально-діагностичних підходів, так і при виборі стратегії лікування та лікувальних заходів, і, таким чином, потребує подальшого вивчення особливостей розвитку, прогресії та клінічного перебігу БРМЗ та постійного динамічного спостереження.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бавли Я.Л. Первично-множественные опухоли у больных раком молочной железы, подвергавшихся адъювантной химиотерапии // Первично-множественные злокачественные опухоли / [Под ред. Н.П.Напалкова и др.]. – Л., 1987. - С. 134-138.
2. Баженова А.П., Лазичев Ю.Д. Внутріартеріальна хіміотерапія в комплексному лікуванні місцево-росповсюдженого рака молочної залози // Хірургія.- 1973.- №3.- С. 16-20.
3. Бердичев М.С., Андросов Н.С., Нікітін Р.Г. Внутріартеріальне регіональне введення радіоактивних препаратів при лікуванні злоякісних пухлин // Вопр. онкології. - 1978.- №1.- С. 21-24.
4. Бондар Г.В., Сєдаков І.Є, Шлопов В.М. Первинно-неоперабельний рак молочної залози. - Донецьк: Каштан, 2005. – 348с.

5. Данилова Л.А. Поліпшення результатів лікування хворих місцево-росповсюджений рак молочної залози: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14. - М., 2004.- 24 с.
6. Думанський Ю.В., Яковець Ю.И., Роголев А.В. Методи комбінованого і комплексного лікування метакронного рака молочної залози // Запорізький медичний журнал.- 2004.- №3.- С. 108-110.
7. Жданова О.С. Механізми протиінфекційного захисту шкіри у хворих раком молочної залози в умовах протипухлинної хіміотерапії: Автореф.дис. ... канд. мед. наук.: 14.00.16.- 14.00.14.- М., 2005. – 21с.
8. Імянітов Е.Н. Молекулярно-генетичні аспекти патогенезу білатерального рака молочної залози: Автореф.дис. ... д-ра мед. наук.: 14.00.14.- М., 2001.-21с.

9. Крижанівська А.Є., Костінський Й.Ю. Безпосередні результати застосування ад'ювантної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії у хворих на місцевопоширений рак молочної залози // Галиц. лікар. вісник. - 2003. - №3. - С. 46-47.
10. Можливості керованої регіональної васкуляризації при лікуванні місцево-росповсюдженого раку молочної залози / Бондар Г.В., Смирнов В.Н., Седаков І.Є., Зубов А.Д. // Злоякісні новотвори. - Київ, АТ «Телеоптик», 2002. - Вип.2. - С. 19-20.
11. Неоад'ювантна хіміотерапія раку молочної залози / В.Ф. Семіглазов, Э.Э. Топузов, Я.Л. Бавли та ін. // Вопр.онкології. - 1992. - Т.38, №8. - С. 936-942.
12. Отдаленные результаты комплексного лечения метастатического рака молочных желез / Бондарь Г.В., Думанский Ю.В., Седаков И.Г., Роголев А.В. // Междунар. мед. журнал. - 2006. - Т. 12, №3. - С. 110-113.
13. Пат. №6353, Україна. Спосіб лікування хворих на білатеральний рак молочних залоз / Бондар Г.В., Смирнов В.М., Хоменко А.В. та ін. заявл. 15.08.2006; Бюл. №8.
14. Пат. №34361 Україна: Спосіб лікування первинно-множинного раку молочної залози / Бондар Г.В., Седаков І.Є., Хоменко А.В., Балашова О.І.; заявл. 11.08.2008.
15. Первично-множественные злокачественные опухоли: Сб. науч. тр. / НИИ онкологии им.Н.Н. Петрова; [Под ред. Н.П. Напалкова и др.]. - Л.: Б.И., 1987. - 169с.
16. Сафроні Л.Є. Фактори прогнозу синхронного й метастатичного первинно-множинного раку молочних залоз // Високі технології в онкології. - 2000. - №3. - С. 103-104.
17. Седаков І.Є. Можливості післяопераційної регіональної хіміотерапії в комплексному лікуванні раку молочної залози: Автореф.дис....д-ра мед. наук.- Донецьк, 2004. - 42с.
18. Седаков І.Є. Можливості післяопераційної регіональної хіміотерапії в комплексному лікуванні раку молочної залози // Архів клінічної й експериментальної медицини. - 1996. - Т. 5, № 1. - 23-27.
19. Седаков І.Є. Новий метод інтраопераційної катетеризації внутрішньої грудної артерії // Роль і місце об'єктивних диспансерів в організації онкологічної допомоги населенню України. - Полтава, 1994. - С. 182-183.
20. Седаков І.Є. Селективна внутріартеріальна поліхіміотерапія в комплексному лікуванні первинно-неоперабельного раку молочної залози // Архів клінічної й експериментальної медицини. - 1996. - Т. 5, №1. - С. 23-27.
21. Селюжицкий И.В., Лапшин И.М., Поленко В.К. Про лікувальну тактику при синхронних і метастатичних раках молочних залоз // Вопр. онкології. - 1980. - Т.26, №8. - С. 17-20.
22. Семіглазов В.Ф. Ранняя диагностика опухолей молочной железы. - Ташкент: Медицина УзССР, 1989. - 182с.
23. Семіглазов В.Ф., Попова Р.Т. Диагностика билатерального рака молочной железы // Первично-множественные злокачественные опухоли: Сб. науч. тр. / [Под ред. Н.П. Напалкова и др.]. - Л., 1987. - С. 7-16.
24. Соркін В.М. До питання про реєстрацію й облік хворих з первинно-множинними злоякісними новоутвореннями // Журн. АМН України. - 2000. - №3. - С. 54-59.
25. Соркін В.М., Александров А.Л. Гормональна терапія хворих раком молочної залози // Високі технології в онкології. - 2000. - Т.3. - С. 103-104.
26. Тарутинов В.И. Рак молочної залози // Лікувальна справа. - 1998. - №2. - С. 22-27.
27. Хансон К.П., Імянітов Е.Н. Молекулярний патогенез білатерального раку молочної залози // Вопр. онкології. - 2002. - Т.48, №4. С. 513-523.
28. Чісов В.И., Дар'ялова С.Л., Бойко А.В. Загальні принципи лікування первинно-множинних злоякісних пухлин // Первинно-множинні злоякісні пухлини: Керівництво для лікарів / Під ред В.И. Чісова, А.Х. Трахтенберга. - М.: Медицина, 2000. - С.52-66.
29. Шапченко В.І. Порівняльна ефективність деяких препаратів при передопераційній внутріартеріальній хіміотерапії раку молочної залози. - М., 1976. - С. 123-130.
30. A large lumen microcatheter for oncologic intervention / Chuang V.P., Lawrence D.D., Richli W.R. et al. // Cardiovasc Intervent Radiol. - 1995. - Vol. 18, N 4. - P. 265-268.
31. Baxter N., McCready D., Chapman J. A. Clinical behavior of untreated axillary nodes after local treatment for primary breast cancer // Ann.Surg.Oncol.- 1996.- Vol.3.- P. 235-240.
32. Intra-arterial antitumor treatment of breast carcinoma / Roversi R., Rossi G., Ricci S. et al. // Radiol. Med. Torino. - 1998. - Vol.95, N 3. - P.211-216.
33. Intraarterial chemotherapy using a combination of etoposide and cisplatin for recurrent malignant lymphoma / Hirayama A., Nakagawa H., Maeda N. et al. // Gan Kagaku Ryoho. - 1998. - Vol. 25, N 13. - P. 2135-2140.
34. Intraarterial infusion chemotherapy for unresectable or recurrent breast cancer / Matsumoto Y., Kishi T., Terakado H. et al. // Gan Kagaku Ryoh.- 1998.- Vol. 25, N 9. - P.1330-1332.
35. Intraarterial infusion therapy via a subcutaneous port for limb-threatening ischemia: a pilot study / Strecker E.K. et al. // Cardiovasc. Intervent. Radiol.- 1998.- Vol. 21, N2.- P.109-115.
36. Invasion Factors uPA/PAI-1 and HER2 Status Provide Independent and Complementary Information on Patient Outcome in Node-Negative Breast Cancer / Zenzoum I., Kates R., Ross J. et al. // Cancer Detect. Prev.- 1998.- Vol.13, N 5-6.- P.287-292.
37. Murakami M., Yoden E., Kono K. Experience in treatment of patients with locally advanced or recurrent breastcancer: intraarterial infusion chemotherapy combined with radiotherapy / Nippon-Igaku-Hoshasen-Gakkai-Zasshi.- 1997.- Vol.57, N 4. - P.189-194.